ChinaXiv合作期刊

协 和 医 学 杂 志
Medical Journal of Peking Union Medical College Hospital

隐匿型心脏结节病一例

赵玉月 [1]，王浩 [2]，朱朝晖 [2]，徐作军 [1]

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院 [1] 呼吸内科 [2] 核医学科， 北京 100730

通信作者: 徐作军 电话: 010-69155039 Email：xuzj@hotmail.com

[摘要] 结节病是一种以非干酪样肉芽肿为特征的多系统受累性疾病，常见受累器官包括肺、心、眼、皮肤等。约 2%～5%的结节病患者有心脏受累表现，有尸检研究显示结节病患者心脏受累的发生率可高达 25%～58%，但患者病情隐匿，无心脏临床症状，容易漏诊或延误诊断，严重影响患者预后。本文报道一例隐匿型心脏结节病，分析其临床特征、实验室检查结果、诊治经过，提醒临床医生关注结节病患者的重要脏器评估。

[关键词] 心脏，结节病

A Case of Sarcoidosis with Asymptomatic Cardiac Involvement

ZhAO Yu-yue[1], WANG Hao[2], ZHU Zhao-hui[2], XU Zuo-jun[1]

[1] Department of Respiratory Medicine, [2] Department of Nuclear Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing, China, 100730.

Corresponding author: XU Zuo-jun Tel: 010-69155039 Email: xuzj@hotmail.com

【Abstract】Sarcoidosis is a multi-system inflammatory disorder with the characteristic of

---

[1]基金项目名称：国家重点研发计划“精准医学研究”：间质性肺病诊疗规范及应用方案的精准化研究（2016YFC0905700）

chinaXiv:201806.00220v1

ChinaXiv合作期刊

non - caseating granulomas, which is most common involved in lung, heart, eyes, skin and other organs. Symptomatic cardiac involvement is found in about 2% ~ 5% patients. However, autopsy studies have detected that approximately 25% ~ 50% of sarcoidosis patients have asymptomatic cardiac involvement with a delayed diagnosis and poor prognosis. We report the clinical manifestations, laboratory examinations, diagnostic methods and treatment of one sarcoidosis patient with latent cardiac involvement.

【Key words】 Cardiac, Sarcoidosis

chinaXiv:201806.00220v1

结节病是一种以非干酪样肉芽肿为特征的多系统受累性疾病，常见受累器官包括肺、心、眼、皮肤等，发病率约 4.7 ~ 64/100000，女性更多见[1]。约 2% ~ 5%的结节病患者有心脏受累表现，因受累部位、程度及疾病的活动程度不一，可有不同的临床表现，包括传导阻滞、室性心律失常、充血性心衰、心包积液及猝死等[2]。心脏结节病患者可病情隐匿，有尸检研究显示结节病患者心脏受累的发生率可高达 25% ~ 58%，但部分患者并无心脏受累的临床表现[3,4]。

临床资料

患者女，54 岁。因“咳嗽半年”，无咳痰、咯血，无发热、盗汗，无口眼干、关节肿痛，无体重下降，于 2013 年 5 月就诊北京协和医院呼吸内科。患者个人史、家族史、婚育史无特殊。

体格检查：颈部未触及肿大淋巴结，心肺腹无异常体征。

辅助检查：血常规示 WBC 7.29×10^9/L，Hb 137g/L，PLT 273×10^9/L。ESR 8mm/h (正常范围 0 ~ 20)。感染四项、血肿瘤标志物均阴性。血管紧张素转化酶（Angiotensin-converting enzyme, ACE） 51U/L（正常范围 12 ~ 68 U/L）。血淋巴细胞培养 ＋ 干扰素（T - SPOT.TB）：

ChinaXiv合作期刊

0。胸部 CT：双肺多发大小不等结节影，双肺门及纵隔多发淋巴结肿大。肺功能： FVC 2.43L (107.5%)， FEV1 2.03L (107.1%)， FEV1%FVC 83.55%，TLC 3.98L (100%)，DLCO SB 79.3%。支气管镜下可见：右中叶支气管粘膜多发小结节。支气管肺泡灌洗液(Bronchoalveolar lavage fluid , BALF)细胞学分类：细胞总数 $6.4*10^6$ 个， 巨噬细胞 59%， 淋巴细胞 41%， 中性粒细胞及嗜酸性粒细胞均为 0。BALF 查 T 细胞亚群:T 61.8%，CD4 45.1%, CD8 14.3%, CD4/CD8 3.2 (正常范围 0.9 ~ 2.0) 。毛刷涂片：细胞学未见瘤细胞；抗酸染色阴性。右中叶粘膜结节病理：支气管粘膜下可见上皮样肉芽肿，未见坏死。右下叶肺组织病理：肺组织及支气管粘膜显慢性炎。结合临床表现，诊断肺结节病，II 期，给予吸入糖皮质激素（普米克都宝 2 吸 bid）治疗。

2016 年 2 月，患者咳嗽较前加重。复查血沉 5mm/h，血 ACE 84U/L。心肌酶阴性，动脉血气：PH 7.476，pCO_2 31.3 mmHg，pO_2 82.9mmHg。肺功能 FVC 2.26L(98.1%)， FEV1 1.84L (95.6%)， FEV1%FVC 81.64%，TLC 3.68L (89.5%)，DLCO SB 92.9%。胸部高分辨CT: 双肺多发大小不等结节影，纵隔及双侧肺门多发淋巴结，均较前减少、变小（图 1）。24 小时动态心电图：频发室性早搏，偶发房性早搏伴短阵房性心动过速，ST-T 段下降。超声心动图：LVEF 51%，全心增大，以右心为著。二、三尖瓣关闭欠佳，少量返流。左室舒张功能减退，少量心包积液。估测肺动脉收缩压 39mmHg (1mmHg = 0. 133kPa)。^{18}F-FDG PET：右颈部、纵隔及双肺门多发代谢增高淋巴结，双肺代谢增高结节，心脏代谢不均匀增高，肝脾多发代谢增高结节（图 2A)。$^{13}N\text{-}NH_3{\cdot}H_2O$ 心脏 PET-MRI:心肌对氨水摄取不均匀，无明显缺损区（图 2B, 2C)。临床考虑结节病心脏受累，口服糖皮质激素 40mg qd 治疗，定期随访患者，患者病情稳定。

讨论

2016 年欧洲心脏节律协会专家修订了心脏结节病的诊治共识[5]提出，心脏结节病的诊断

chinaXiv:201806.00220v1

ChinaXiv合作期刊

依据包括：1.心脏组织的病理学诊断标准：心脏组织活检病理提示非干酪样上皮样肉芽肿，并除外其他疾病（条件允许情况下行微生物病原染色检查，结果为阴性），可以确诊心脏结节病；2.临床诊断标准： 1）有心外其他脏器的病理结果诊断为结节病，2）需要满足以下至少一条标准：①糖皮质激素或免疫抑制剂治疗心肌病或传导阻滞有效；②不明原因的左室射血分数减低(< 40%)；③不明原因的持续性（自发的或诱发的）室性心动过速；④II度或III度房室传导阻滞；⑤PET显示心肌不均匀的代谢增高或浓聚；⑥心脏核磁显示钆剂延迟强化；⑦^{67} 镓在心肌阳性摄取；3）除外其他可能引起心脏异常表现的病因。本例患者符合最新共识提出的临床诊断标准，患者有肺部结节病病理证据，^{18}F-FDG PET检查显示心脏代谢不均匀增高，且患者无其他心脏疾病。

心内膜活检是确诊心脏结节病最准确的方法，但心内膜活检是有创检查，且敏感性差，阳性率低于 30%[3]。原因考虑有两点：一是心脏结节常常分布于左心室，而活检操作则是通过颈静脉或者股静脉入路，通过导管取右心室心脏组织，二是结节病心脏受累病变常为局灶性，因此这种活检很难取到典型提示非干酪样坏死性的肉芽肿组织[6]。

近年来，联合 PET 或心肌核磁显像(Cardiac Magnetic Resonance , CMR)可提高心脏活检的阳性率约 50%[7]。心脏结节病最常见的 PET 表现是局灶性分布的代谢摄取增高，可伴有轻度弥漫性摄取增高区，静息血流灌注缺损或室壁运动障碍[8]。^{18}F-FDG PET 诊断结节病效能的研究显示其敏感性为 89%（95% CI：79%，96%），特异 性 78%（95% CI：68%，86%）[9]。2014 年专家共识也推荐使用 PET、 CMR 协助诊治心脏结节病[10]。该患者 ^{18}F-FDG PET 结果显示心脏代谢不均匀增高，心肌灌注显像示心肌对氨水摄取不均匀，考虑为炎性细胞浸润心肌引起病变所致。

心脏受累的结节病患者最常见表现包括房室传导阻滞和室性心律失常。房室传导阻滞，其与肉芽肿病变、瘢痕组织累及心肌及传导系统（窦房结、室间隔等）相关[11]。还有室性

chinaXiv:201806.00220v1

ChinaXiv合作期刊

心律失常，比如室性早搏、室性心动过速等。室速与局灶性肉芽肿心肌病变造成电折返有关，是心脏结节病患者最主要的死亡原因[12]。房性心律失常也常见，可能与炎症反应或瘢痕累及心房相关，也有学者认为多是由于心室功能不全或者肺实质受累继发心房扩大[10]。

约 46%心脏受累的结节病患者存在心肌损害，左室舒张功能下降，可能与肉芽肿浸润心肌间质或者冠脉微血管病变引起心肌缺血相关[13]。结节病患者肺动脉高压的发生率为 5% ~ 20%，与肺纤维化引起肺远端毛细血管床破坏、慢性缺氧，肺动脉大血管外部受压，肉芽肿性病变累及肺小血管，心肌受累引起左心功能不全等相关[14]。约 20%结节病患者可有心包积液，且常常是少量，与肉芽肿病变累及心包有关[15]。结节病心脏损害还包括二尖瓣脱垂，二尖瓣和三尖瓣关闭不全，多数与肉芽肿病变累及乳头肌、左心室扩张有关，瓣膜直接受累的很少[16] 。还可 出现主动脉返流或动脉瘤，与肉芽肿病变累及主动脉根部扩张有关[17]。本例患者多次行超声心动图显示，左室舒张功能减退，少量心包积液，二、三尖瓣关闭欠佳，右心增大，估测肺动脉收缩压波动在 36 ~ 39 mmHg，暂无肺动脉高压提示。患者病程中无双下肢水肿、肝淤血等右心功能不全等表现，患者无明显低氧及肺动脉高压，考虑右心扩大系结节病心肌受累可能性大。

研究认为心脏结节病患者，左室功能不全的程度、持续室速与其生存率密切相关[5]。近年来有研究显示，在射血分数正常的心脏结节病患者中，出现 CMR 的钆剂延迟强化和 ^{18}F-FDG PET/CT 显示的心肌炎症表现也预示患者不良预后[18]。对于无症状的心脏结节病患者，其预后研究的结果不一[5]。

治疗上，结节病是自限性疾病，多数患者在 2 年 ~ 5 年内可自发缓解，30% ~ 80%的患者无需治疗。临床医生可根据结节病患者重要器官不可逆损害或者功能严重受损的风险，死亡风险，患者整体生活能力的影响程度等，来决定患者是否需要立即治疗。大部分专家认为，当结节病累及心脏、神经系统、肾脏，眼睛对局部治疗效果不佳，高钙血症，可开始治疗[1]，

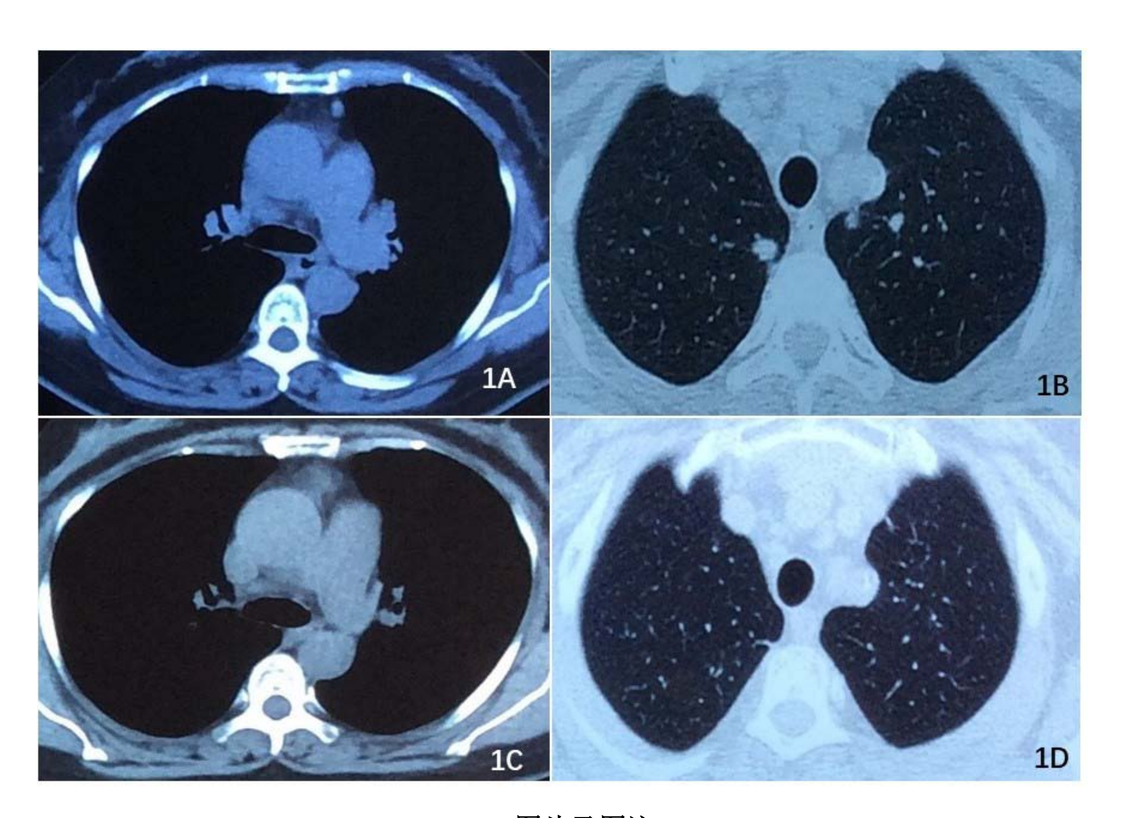
chinaXiv:201806.00220v1

ChinaXiv合作期刊

推荐口服强的松 20 ~ 40mg/d 前 1~ 3 个月，之后以维持量 10 ~15mg/d 继续治疗 6 ~ 9 个月[19]。对于心脏结节病的治疗，所需起始剂量可能更大，如 40 ~ 60mg/d[20]。尽管使用糖皮质激素治疗结节病已经 50 余年，但尚无循证医学证据表明糖皮质激素可以改善患者预后。大部分学者认为，吸入糖皮质激素是治疗轻型结节病患者的可行方案，以减少全身性不良反应[21]。也有研究显示，吸入糖皮质激素并没有显著改善结节病患者的咳嗽症状[22]。对于无症状患者，长期使用糖皮质激素对患者的获益和风险暂无明确结论。本例患者结节病诊断明确，有心脏受累，口服糖皮质激素治疗，目前随访中，病情稳定。

心脏受累是结节病患者预后不良的危险因素，其临床表现无特异性，活检有创且阳性率低，特别是无症状的心脏结节病患者，诊断困难，容易漏诊误诊，严重影响患者的生存。本文分享一例隐匿性心脏结节病患者，提醒临床医师注意对结节病患者进行系统评估，PET 检查可作为有效诊断手段，协助医师尽早诊断治疗，以改善患者病情及预后。

chinaXiv:201806.00220v1



图片及图注

ChinaXiv合作期刊

图 1 患者 2013 年胸部 CT 可见散在结节，纵隔淋巴结肿大（图 1A，图 1B），2016 年胸部 CT 示结节及淋巴结较前减少、变小（图 1C，图 1D）

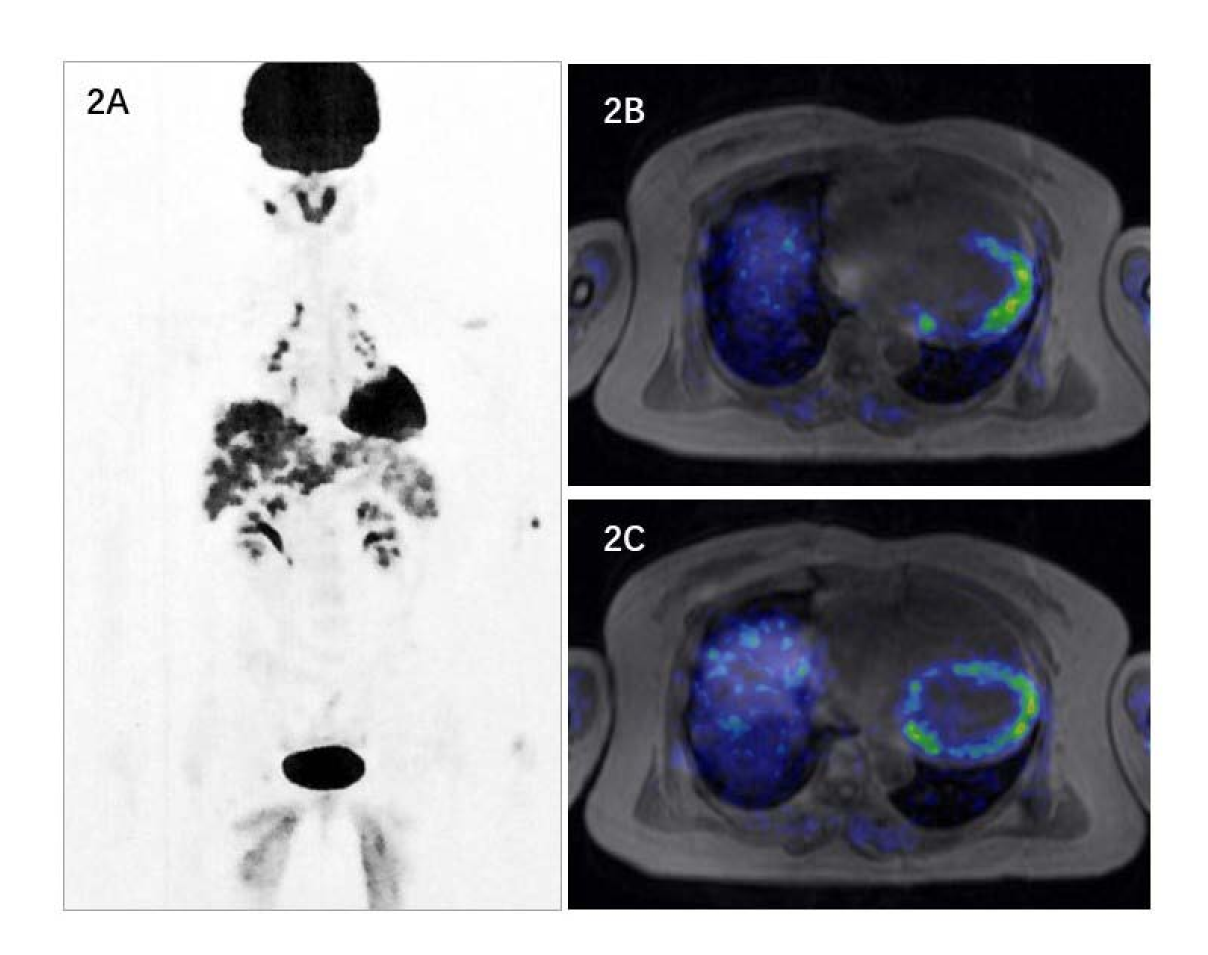


图 2 患者 2016 年 ^{18}F-FDG PET：右颈部、纵隔及双肺门多发代谢增高淋巴结，双肺代谢增高结节，心脏代谢不均匀增高，肝脾多发代谢增高结节（图 2A），^{13}N-$NH_3 \cdot H_2O$ 心脏 PET-MRI:心肌对氨水摄取不均匀，无明显缺损区（图 2B，图 2C）

参考文献

[1] Valeyre D, Prasse A, Nunes H, et al. Sarcoidosis[J]. Lancet, 2014, 383: 1155-1167.

chinaXiv:201806.00220v1

ChinaXiv合作期刊

[2] Dubrey SW, Falk RH. Diagnosis and management of cardiac sarcoidosis[J]. Prog Cardiovasc Dis, 2010, 52: 336-346..

[3] Ardehali H, Howard DL, Hariri A, et al. A positive endomyocardial biopsy result for sarcoid is associated with poor prognosis in patients with initially unexplained cardiomyopathy[J]. Am Heart J, 2005, 150: 459-463.

[4] Iwai K, Takemura T, Kitaichi M, et al. Pathological studies on sarcoidosis autopsy. II. Early change, mode of progression and death pattern[J]. Acta Pathol Jpn, 1993, 43: 377-385

[5] Birnie DH, Kandolin R, Nery PB, et al. Cardiac manifestations of sarcoidosis: diagnosis and management[J]. Eur Heart J, 2016.

[6] Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 50: 1914-1931.

[7] Simonen P, Lehtonen J, Kandolin R, et al. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-guided sampling of mediastinal lymph nodes in the diagnosis of cardiac sarcoidosis[J]. Am J Cardiol, 2015, 116: 1581-1585.

[8] Ishimaru S, Tsujino I, Takei T, et al. Focal uptake on 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography images indicates cardiac involvement of sarcoidosis[J]. Eur Heart J, 2005, 26: 1538-1543.

chinaXiv:201806.00220v1

ChinaXiv合作期刊

[9] Blankstein R, Osborne M, Naya M, et al. Cardiac positron emission tomography enhances prognostic assessments of patients with suspected cardiac sarcoidosis[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63: 329-336.

[10] Birnie DH, Sauer WH, Bogun F, et al. HRS expert consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis[J]. Heart Rhythm, 2014, 11: 1305-1323.

[11] Nery PB, Beanlands RS, Nair GM, et al. Atrioventricular block as the initial manifestation of cardiac sarcoidosis in middle-aged adults[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2014, 25: 875-881.

[12] Kumar S, Barbhaiya C, Nagashima K, et al. Ventricular tachycardia in cardiac sarcoidosis: characterization of ventricular substrate and outcomes of catheter ablation[J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2015, 8: 87-93.

[13] Jeudy J, Burke AP, White CS, et al. Cardiac sarcoidosis: the challenge of radiologic-pathologic correlation: from the radiologic pathology archives[J]. Radiographics, 2015, 35: 657-679.

[14] Baughman RP, Engel PJ, Nathan S. Pulmonary Hypertension in Sarcoidosis[J]. Clin Chest Med, 2015, 36: 703-714.

[15] Kinney E, Murthy R, Ascunce G, et al. Pericardial effusions in sarcoidosis[J]. Chest, 1979, 76: 476-478

[16] Barton JH, Tavora F, Farb A, et al. Unusual cardiovascular manifestations of sarcoidosis, a report of three cases: coronary artery aneurysm with myocardial infarction, symptomatic mitral valvular disease, and sudden death from ruptured splenic artery[J].

chinaXiv:201806.00220v1

ChinaXiv合作期刊

Cardiovasc Pathol, 2010, 19: e119-123.

[17] Weiler V, Redtenbacher S, Bancher C, et al. Concurrence of sarcoidosis and aortitis: case report and review of the literature[J]. Ann Rheum Dis, 2000, 59: 850-853

[18] Hulten E, Aslam S, Osborne M, et al. Cardiac sarcoidosis-state of the art review[J]. Cardiovasc Diagn Ther, 2016, 6: 50-63.

[19] Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders[J]. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis, 1999, 16: 149-173

[20] Young L, Sperry BW, Hachamovitch R. Update on Treatment in Cardiac Sarcoidosis[J]. Curr Treat Options Cardiovasc Med, 2017, 19: 47.

[21] Fahim A, Mann JS. Pulmonary sarcoidosis: diagnostic and treatment update[J]. Expert Rev Respir Med, 2014, 8: 493-501.

[22] Baughman RP, Iannuzzi MC, Lower EE, et al. Use of fluticasone in acute symptomatic pulmonary sarcoidosis[J]. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis, 2002, 19: 198-204

chinaXiv:201806.00220v1